



## Anatomiczne i czynnościowe zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, oraz funkcjonowanie społeczne chorych na schizofrenię oraz ich zdrowego rodzeństwa – przegląd piśmiennictwa z lat 2006-2009

*Structural and physiological changes in the central nervous system, and social functioning of schizophrenic patients and their healthy siblings – a review of literature published in the years 2006–2009*

MARTA MAKARA-STUDZIŃSKA<sup>1</sup>, RAFAŁ ŁOŚ<sup>2</sup>, EWA LATAŁA-ŁOŚ<sup>3</sup>

1. Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
2. Świętokrzyskie Centrum Psychiatrii w Morawicy
3. Wojewódzki Ośrodek Medycyny Pracy w Kielcach

### STRESZCZENIE

**Cel.** Analiza dostępnych badań z lat 2006–2009 porównujących chorych na schizofrenię i ich krewnych.

**Przegląd.** Jednym z nurtów badań nad patogenезą schizofrenii jest porównanie cech neuroanatomicznych, neurofizjologicznych oraz funkcjonowania społecznego chorych na schizofrenię oraz ich zdrowego rodzeństwa. Wyniki badań z ostatnich lat dostarczają coraz więcej dowodów na istnienie nieprawidłowości zarówno strukturalnych jak i czynnościowych u zdrowego rodzeństwa. Ich ujawnienie i opisanie może stanowić postęp w zrozumieniu mechanizmu działania czynników genetycznych i środowiskowych w powstawaniu psychozy.

**Wnioski.** W ostatnich latach wzrasta liczba badań porównujących osoby chore na schizofrenię i ich zdrowe rodzeństwo. Z jednej strony służą one poszukiwaniu czynników biologicznych decydujących o podatności zachorowania na psychozę. Z drugiej zaś strony wskazują na zakres potrzebnych interwencji terapeutycznych związanych z obciążeniem chorobą bliskiej osoby.

### SUMMARY

**Objective.** To analyze research findings published the years 2006–2009 concerning patients with schizophrenia and their relatives.

**Review.** One of the current approaches in the study of pathogenesis of schizophrenia is to compare schizophrenic patients with their healthy siblings in terms of neuroanatomical and neurophysiological features, as well as social functioning. Research findings reported in recent years provide growing evidence for the presence of cerebral abnormalities, both structural and functional, in healthy siblings. Detection and description of such abnormalities may help to promote understanding of the mechanisms of action of genetic and environmental factors in the development of psychosis.

**Conclusions.** In recent years a growing body of research compares patients with schizophrenia and their relatives. On the one hand, such studies seek biological risk factors that determine individual susceptibility to developing schizophrenia, and on the other they suggest the range of therapeutic interventions that should be provided to relieve the burden of schizophrenia on caregivers.

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia / zdrowe rodzeństwo

**Key words:** schizophrenia / healthy siblings

---

Problem etiologii schizofrenii pozostaje obiektem zainteresowania wielu badaczy. Za najbardziej prawdopodobny wydaje się jednoczesny udział czynników biologicznych, zwłaszcza genetycznych, jak i środowiskowych.

Jedną z dróg do zrozumienia mechanizmów choroby jest identyfikacja zaburzeń występujących również u zdrowego rodzeństwa. Przegląd piśmiennictwa z kilku ostatnich lat odnoszącego się do chorych na schizofrenię i ich zdrowego rodzeństwa koncentruje się wokół trzech grup zagadnień: nieprawidłowości w budowie ośrodkowego układu nerwowego, wyników badań neurofizjologicznych oraz szeroko rozumianego funkcjonowania społecznego i rodzinnego [1, 2].

### ZMIANY NEUROANATOMICZNE

Wiadomo, że zdrowe rodzeństwo osób chorych na schizofrenię ma dziewięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia psychozy niż populacja ogólna. W jednym z badań, w celu ustalenia, które neuroanatomiczne zmiany mogą być użyteczne w opisanu endofenotypów powiązanych z rozpoznaniem schizofrenii porównano zmiany strukturalne u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, ich zdrowego rodzeństwa oraz grupy kontrolnej i ich rodzeństwa. Za pomocą badania rezonansu magnetycznego oceniono rozmiary lewego i prawego ciała migdałowatego, hipokampa, wzgórza, jądra ogoniastego, pokrywki, gałki bladej i jądra

półośnego u 40 par zdrowych osób i ich rodzeństwa oraz 25 par pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i ich rodzeństwa. Ujawniono asymetrię w grupie zdrowych dotyczącą ciała migdałowatego i przedniej części hipokampa z bardziej wyraźnymi zmianami w części prawo-bocznej, ale nie w zwojach podstawy i wzgórzu. Tę asymetrię obserwowano też w grupie chorych, jak i ich rodzeństwa. U chorych zaobserwowano jednak bardziej swoiste zmiany – zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie normalnej asymetrii w ciele migdałowatym, hipokampie, zwojach podstawy i wzgórzu. Zmiany te można wiązać z endofenotypem schizofrenicznym [3]. Na wpływ czynników genetycznych w rozwoju choroby wskazuje również redukcja objętości istoty szarej zakrętu obręczy proporcjonalna do redukcji objętości całego mózgu [4] oraz redukcja istoty białej w lewej korze przedczołowej i hipokampie [5].

Nieprawidłowości w strukturze jąder podstawy mają znaczenie w efektywności leczenia przeciwpsychotycznego. W innym z badań oceniono dwadzieścia pięć par chorych na schizofrenię i ich zdrowego rodzeństwa oraz czterdziestoosobową grupę kontrolną. W grupie chorych stwierdzono znaczącą korelację między rozmiarem jądra ogoniastego, pokrywki i galki błędej a wybranymi cechami psychopatologicznymi. Zmiany w budowie jądra ogoniastego, pokrywki i galki błędej u rodzeństwa osiągały stopień pośredni między chorymi na schizofrenię a grupą kontrolną [6].

Powyższe wyniki badań przypominają, że zawsze u pacjentów chorujących, czy też osób u których podejrzewamy schizofrenię, istotna jest ocena neurologiczna. Pozwala ona nie tylko wykluczyć inne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego przejawiające się zaburzeniami psychotycznymi, ale być może w przyszłości wskaże zmiany neuroanatomiczne typowe dla tej choroby. Wiele wskazuje, że zmiany występujące w budowie mózgu występują również u krewnych osób chorujących na schizofrenię oraz u pacjentów przed zachorowaniem. Postęp dokonujący się w diagnostyce obrazowej od lat 70. XX wieku, coraz większa precyzja badań, ujawniają zmiany anatomiczne dotyczące wielu struktur mózgu, zwłaszcza płata czołowego, skroniowego, jąder podstawy, wzgórza, czy układu komorowego. Heterogeniczność kliniczna choroby może wydawać się bardziej zrozumiała biorąc pod uwagę różnorodność stwierdzanych nieprawidłowości. Nie można jednak nie dostrzec, że wyniki wielu badań ciągle pozostają niespójne, czy nawet sprzeczne.

## BADANIA NEUROFIZJOLOGICZNE

Zaburzenie neurokognitywne w schizofrenii jest związane z dziedziczeniem, na co wskazują liczne badania chorych i ich krewnych. Jednak dziedziczność nie tłumaczy całkowicie tego problemu. W jednym z badań oceniono pamięć roboczą, pamięć epizodyczną, funkcje wykonawcze, uwagę i takie cechy kliniczne jak objawy pozytywne, negatywne oraz objawy dezorganizacji. Stwierdzono uszkodzenia wymienionych funkcji zarówno u chorych, jak i zdrowego rodzeństwa. Z obciążeniem dziedzicznym nie można było jednak wiązać objawów pozytywnych, objawów dezorganizacji i zaburzeń uwagi. Można stąd wnosić, że niektóre

cechy neurokognitywne występują dziedzicznie, ale niektóre, jak na przykład zaburzenia pamięci roboczej, można też wiązać też z czynnikami środowiskowymi [7].

Wcześniejsze badania ujawniły zaburzenia kognitywne u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w zakresie funkcji wykonawczych, pamięci werbalnej i uwagi. Subtelne deficyty były pokazane u zdrowych krewnych pierwszego stopnia. Porównywano je też z innymi zaburzeniami neurorozwojowymi np. ADHD. Obecnie uważa się, że deficyt funkcji intelektualnych, pamięci werbalnej i inicjacji odpowiedzi znaleziony w grupie rodzeństwa należy do markerów schizofrenii. Inne natomiast wymagają dalszych badań [8].

Jednym z zaburzeń często spotykanych zarówno u pacjentów chorujących na schizofrenię, jak i u zdrowego rodzeństwa, jest deficyt uwagi. W badaniu 11 pacjentów i 11 zdrowego rodzeństwa testem CPT w trakcie fMRI stwierdzono, że najbardziej istotne różnice dotyczyły aktywności wyspy. Rodzeństwo ujawniło powolniejszą aktywację w czasie złej odpowiedzi i redukcję w czasie dobrej odpowiedzi [9].

Zaburzenia uwagi są często badane w standardowych testach u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Odkąd stwierdzono, że dysfunkcje kognitywne występują zarówno u pacjentów, jak też u krewnych, stały się one trwałym wskaźnikiem funkcjonowania poznawczego. Cechy te są przekazywane z pokolenia na pokolenie i mogą być związane z początkiem choroby. W badaniu z 2006 roku porównano wskaźniki wybiórczej uwagi u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, krewnych pierwszego stopnia i grupy kontrolnej bez historii psychozy w wywiadzie. Wykorzystano dwa z Wiedeńskiej Baterii Testów wykorzystujących technikę komputerową: test RT mierzący czas reakcji na prostą stymulację wzrokową lub słuchową oraz test LVT mierzący dokładność oraz czas wykonania zadania polegającego na wzrokowym śledzeniu linii, wymagający koncentracji percepcji wzrokowej. Pacjenci w porównaniu do grupy wykazywali dłuższy czas reakcji na prostą stymulację oraz obniżone zdolności wizualne [10].

Również badanie podtrzymywania i selektywności uwagi oraz funkcji wykonawczych pokazało, że krewni chorych wykazywali dysfunkcję we wszystkich testach, byli wolniejsi wszędzie tam, gdzie czas był limitowany [11]. Zdrowe rodziny pacjentów szybciej wykonywały zadania [12].

Zaburzenia pamięci roboczej są rozważane jako możliwy endofenotyp schizofrenii. Jednakże są one obecne przed początkiem choroby, w trakcie rozwoju choroby i u zdrowego rodzeństwa.

W jednym z badań oceniono pamięć roboczą w pierwszym epizodzie schizofrenii i u zdrowego rodzeństwa oraz relację między okresem nieleczzonej psychozy (oznaczanej angielskim skrótem DUP – *duration of untreated psychosis*), globalnym funkcjonowaniem, objawami i zaburzeniami poznawczymi. Stwierdzono, że przeciętny okres nieleczzonej psychozy wynosił 303 dni. Pacjenci wszystkie zadania poznawcze wykonywali gorzej niż grupa zdrowych. Grupa zdrowego rodzeństwa miała pośrednie wyniki pomiędzy chorymi, a zdrowymi. Istnieje też niewątpliwie korelacja między DUP a objawami PANSS i gorszym funkcjonowaniem. Nie znaleziono natomiast znaczącej korelacji między okresem nieleczzonej psychozy a wykonaniem zadań poznawczych [13].

W innym z badań oceniono pamięć roboczą słowną i bezsłowną 68 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, 38 osób zdrowego rodzeństwa i 63 z grupy kontrolnej. Także tutaj rodzeństwo miało pośredni wynik między zdrowymi i chorymi. Funkcjonowanie pamięci roboczej było jednak wyraźnie gorsze u zdrowego rodzeństwa niż w grupie kontrolnej, co może sugerować, że deficyt pamięci jest zjawiskiem niezależnym [14].

To, że krewni pierwszego stopnia osób z rozpoznaniem schizofrenii ujawniają zaburzenia poznawcze podobne do chorych, ale mniej ciężkie pokazał wynik innego z badań, w którym chorych i zdrowe rodzeństwo poddano stymulacji poznawczej wykorzystując zadania trudne (wiedza abstrakcyjna, konkretna) i łatwiejsze (wiedza ortograficzna) podczas badania fMRI. Rodzeństwo podobnie jak chorzy ujawniali wzrost aktywności w czasie zadań w większej liczbie regionów kory przedczołowej niż grupa kontrolna [15].

Chociaż niektóre zaburzenia neurokognitywne, zwłaszcza dotyczące pamięci emocjonalnej, uwagi i funkcji wykonawczych są obecne zarówno u chorych na schizofrenię, jak i zdrowych krewnych, to jednak zdolności neurokognitywne zmieniają się pod wpływem leczenia, a rzadko są badane na początku pierwszego epizodu. Celem badania z 2007 roku było porównanie zaburzeń neurokognitywnych na początku pierwszego epizodu schizofrenii i u zdrowych krewnych. Zbadano uwagę i szybkość procesów informacyjnych, pamięć, uczenie się, funkcje słowne, konstrukcyjne i wykonawcze u 207 pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii oraz u zdrowego rodzeństwa. Wynik pokazał, że wybrane deficyty neurokognitywne, zwłaszcza uwaga i funkcje wykonawcze są zaburzone w rodzinach pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. To może również stanowić przykład endofenotypu schizofrenii [16].

Jako endofenotyp konieczny do zrozumienia patogenezы schizofrenii wykorzystywana też jest

ocena temperamentu i osobowości. Wykorzystując „Inwentarz osobowości i temperamentu” (TCI) stwierdzono, że pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii mają wyższy wskaźnik unikania zranienia niż pozostałe grupy. Mają też niższe poczucie samokontroli i współpracy [17]. Z wynikiem badania TCI korelują deficyty neurokognitywne i objawy psychopatologiczne [18].

Skłonność do schizofrenii jest związana w części z predyspozycją genetyczną. Ważne dla zrozumienia mechanizmów choroby jest identyfikacja zaburzeń występujących również u zdrowego rodzeństwa. Badanie fMRI podczas procedury uczenia się u pacjentów ujawniło redukcję aktywności kory czołowej, zwojów podstawy i kory ciemieniowej. Zbadano 12 zdrowego rodzeństwa i 15 osób grupy kontrolnej za pomocą fMRI. Zdrowe rodzeństwo ujawniło prawidłową reakcję. Jednak porównanie do grupy kontrolnej ujawniło obniżoną aktywność kory czołowej i ciemieniowej. Co ciekawe zdrowe rodzeństwo ujawniło większą aktywność kory czołowej w czasie stanu kontroli niż w czasie wykonywania zadania. Podobnie było w grupie pacjentów, ale nie w grupie kontrolnej [19].

Pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii ujawniają również zaburzenia poznania społecznego. W jednym z badań, 18 pacjentów, 24 zdrowych krewnych oraz 28 zdrowych niespo-

krewnionych wykonało zadanie polegające na ocenie wiarygodności przedstawionych twarzy oraz ich przypomnieniu. Pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii ocenili twarze jako bardziej godne zaufania, szczególnie te które były oceniane jako niegodne zaufania przez grupę porównawczą. Rodzeństwo ujawniło to samo uprzedzenie, aczkolwiek mniejszego stopnia. Można stąd wnioskować, że sytuacje bardziej pozytywnej oceny zaufania korelują z badaniami nad zaburzeniami okolic mózgu związanych z poznaniem społecznym [20]. Pacjenci ujawniali gorsze rozpoznawanie ekspresji twarzy, nawet pomimo stabilizacji klinicznej [21].

W badaniu kwestionariuszem aleksytymii Bermond-Vorst mężczyźni z rozpoznaniem schizofrenii ujawniali specyficzny rodzaj aleksytymii – trudność w identyfikowaniu i werbalizowaniu emocji. Rodzeństwo ujawniło podobny problem w werbalizowaniu emocji [22].

W ostatnich latach badano również potencjały P300 u młodych pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii i ich zdrowego rodzeństwa. Oceniono 53 pacjentów, 27 zdrowego rodzeństwa i 28 grupy kontrolnej. Amplitudę i opóźnienie położenia trzeciej linii porównano między pacjentami, rodzeństwem i grupą kontrolną. Amplituda P300 była znacząco zredukowana u pacjentów, ale nie u zdrowego rodzeństwa, opóźnienie nie było znacząco inne w trzech grupach. P300 nie było zmienione w grupie zdrowego rodzeństwa, więc nie może służyć jako endofenotyp schizofrenii [23].

Również rozpoznawcze ruchy oczu (EEM, *exploratory eye movement*) są związane z genetyczną podatnością na schizofrenię. Zaburzenia częściej występują u chorych z rozpoznaniem schizofrenii niż zdrowego rodzeństwa [24].

Genetycznie uwarunkowana nieprawidłowa wrażliwość na stres odgrywa rolę w początku, zaostrzeniach i nawrotach schizofrenii. Wzrost ACTH i kwasu homowanilinowego – metabolitu dopaminy w surowicy badano po ekspozycji na stres u 15 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, 15 ich zdrowego rodzeństwa i 14 osób z grupy kontrolnej. Zdrowe rodzeństwo miało znacząco większą odpowiedź na stres od grupy kontrolnej i znacząco mniejszą od chorych na schizofrenię. To sugeruje, że genetyczne ryzyko schizofrenii może być powiększone przez stres [25].

„Miękkie” objawy neurologiczne (NSS, *neurological soft symptoms*) są dyskretnymi objawami wskazującymi na nieswoiste uszkodzenie mózgu. Kilka badań mówiło o ich związku z rozpoznaniem schizofrenii. Ale nie ma dowodów, że ich wystąpienie wiąże się z przebiegiem klinicznym, uszkodzeniem funkcjonalnym i przebiegiem choroby. Obecność NSS może być natomiast związana z podłożem genetycznym. Zbadano rozpowszechnienie NSS w u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i u zdrowego rodzeństwa – 66 pacjentów, 31 ich zdrowego rodzeństwa i 60 osób z grupy kontrolnej. Użyto w tym celu skalę miękkich objawów neurologicznych Krebsa (23 pozycje), PANSS, CGI i GAF. Rozpowszechnienie NSS w schizofrenii wynosiło 96,9%, a 35,5% u zdrowego rodzeństwa. Związek między NSS a negatywnym i dezorganizacyjnym wymiarem schizofrenii może ujawniać podgrupę pacjentów z niekorzystnym przebiegiem choroby. NSS mogą służyć do identyfikacji podatności i wysokiego ryzyka genetycznego [26].

Niektóre badania wskazują, że schizofrenia może wiązać się również z podwyższonym ryzykiem cukrzycy, niezależnie od leczenia antypsychotycznego i innych czynników. Ostatnie badania sugerują także wzrost rozpowszechnienia cukrzycy w rodzinach chorych na schizofrenię. Zbadano testem tolerancji glukozy grupę krewnych pierwszego stopnia osób chorujących na schizofrenię oraz grupę kontrolną. Krewni osób chorujących na schizofrenię mieli znacząco wyższe poziomy glukozy niż grupa kontrolna (100,5 wobec 78). Konieczne jest jednak badanie większej grupy [27].

Nie stwierdzono natomiast, by ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w grupie chorych na schizofrenię i ich krewnych było wyższe niż w populacji ogólnej. Nieznacznie wyższy był tylko wskaźnik zachorowania na raka płuca i raka piersi. Całkowity wskaźnik ryzyka u rodziców i rodzeństwa był nawet niższy [28].

U pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i ich zdrowego rodzeństwa opisano także rodzinny związek odpowiedzi w postaci zaczerwienienia skóry w teście niacynowym. Jednak nie wiadomo czy jest to związane z predyspozycją genetyczną. Do badania wykorzystano kwas nikotynowy w 3 stężeniach, oceniono odpowiedź po 5, 10 i 15 minutach w 4 punktowej skali. Większą odpowiedź obserwowano u chorych na schizofrenię i ich krewnych z rodzin z wyższym ryzykiem genetycznym [29].

Sumując powyższe wyniki można stwierdzić, że badania dotyczące zaburzeń neurofizjologicznych u krewnych osób chorujących na schizofrenię ujawniają przede wszystkim nieprawidłowości w sferze funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci i uwagi, choć zainteresowania badaczy dotyczą również wielu innych zagadnień np. przeżywania emocji, schorzeń somatycznych, reakcji fizjologicznych, czy zaburzeń metabolicznych. Zaburzenia neurokognitywne stanowią niekwestionowaną cechę choroby, jak również cel oddziaływań farmakoterapeutycznych. Nieprawidłowości stwierdzane u rodzeństwa osób chorych mają najczęściej nasilenie pośrednie pomiędzy osobami zdrowymi a chorującymi na schizofrenię. Zaburzenia neurokognitywne ujawniane w badaniach psychologicznych, często skojarzonych z badaniem przepływu krwi w różnych obszarach mózgu wskazują, że schizofrenia nie jest chorobą, której przyczynę można będzie w przyszłości zlokalizować w konkretnych strukturach mózgu, raczej jest zaburzeniem koordynacji współpracy pomiędzy różnymi ośrodkami układu nerwowego. Różnorodność stwierdzanych zaburzeń poznawczych nasuwa podejrzenie związku konkretnych dysfunkcji korowych, czy podkorowych z objawami psychopatologicznymi. Jednak badania w istocie ujawniają niewiele stałych, patognomonicznych zmian. Dlatego też z ostrożnością należy odnieść się do oceny, które zmiany należy uznać za szczególnie istotne, biorąc pod uwagę prognozę funkcjonowania zdrowych krewnych, czy też ocenę ryzyka wystąpienia u nich choroby. Problem ten z pewnością wymaga dalszych badań.

## FUNKCJONOWANIE SPOŁECZNE

W badaniu szwedzkim oceniono rodzinne ryzyko zaburzeń psychotycznych i schizofrenii. Wykorzystano w tym celu

rejestr wielopokoleniowy. Oceniono dane pacjentów w wieku poniżej 72 lat, hospitalizowanych z powodu zaburzeń psychotycznych lub schizofrenii pomiędzy 1987 a 2004 rokiem. Standaryzowany stosunek ryzyka był wyliczony dla osób dotkniętych chorobą, rodzeństwa, bliźniąt i małżonków a następnie porównany z osobami niehospitalizowanymi z powodu zaburzeń psychotycznych lub schizofrenii. Oceniono 40228 przypadków hospitalizacji z których 3006 stanowiły dotknięte chorobą pary rodzeństwa. Wskaźnik wynosił 4,82 dla zaburzeń psychotycznych i 7,34 dla schizofrenii. Najwyższy wskaźnik stwierdzono w młodszym wieku. Wskaźnik dla zaburzeń psychotycznych wśród par rodzeństwa wyniósł 6,40 a wśród małżonków – pomiędzy 3,17 a 3,29. Można stąd wnosić, że czynniki dziedziczne związane z ryzykiem psychozy wywierają większy wpływ niż środowiskowe [30].

Rodzeństwo chorych na schizofrenię jest grupą szczególnie dotkniętą. Przeżywają ciężki stres, a jednocześnie nie ma dla niego zbyt wiele ofert pomocy. Rodzeństwo osób chorych na schizofrenię w ocenie wielu autorów jest grupą niedostatecznie reprezentowaną w badaniach dotyczących potrzeby pomocy. W badaniu dotyczącym różnicy między rodzeństwem i rodzicami pod względem poszukiwania pomocy stwierdzono, że rodzeństwo cechował gorszy kontakt w porównaniu z pozostałymi dwoma grupami – gorsze wykorzystanie informacji i pomocy niż grupa pozostałych krewnych. Jakość życia rodzeństwa chorych była mniej ograniczona niż małżonków i rodziców. Natomiast ich obciążenie było porównywalne do małżonków osób chorych, którzy byli grupą z wysokim poziomem kontaktu [31].

W innym badaniu oceniono obciążenie dalszych krewnych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i konieczność pomocy. Stu trzydziestu pięciu krewnych zbadano „Kwestionariuszem oceny zaangażowania” i „Skalą oceny pomocy w schizofrenii”. Spośród zbadanych, 24,4% osób miało dalszych krewnych lub dzieci. Jeśli pacjenci mieli dalszych krewnych, prawie połowa dorosłych krewnych ujawniała umiarkowane lub poważne problemy. Jednak wśród pacjentów, którzy zajmowali się dziećmi, tylko 5% krewnych ujawniało umiarkowane lub poważne problemy. Wśród krewnych pacjentów poniżej 16 r. ż. zaburzenia zachowania, obniżenie apetytu i inne konsekwencje choroby były wymieniane najczęściej. W konkluzji stwierdzono, że schizofrenia stanowi duże obciążenie także dla dalszych krewnych [32].

Badania sugerują także, że jakość relacji między rodzeństwem istotnie wpływa na życie chorych z rozpoznaniem schizofrenii w młodym wieku. Ponadto, jest istotna, jeśli chodzi o włączenie w przyszłości rodzeństwa w opiekę nad chorymi i jakość życia chorych. Identyfikacja pozytywnych czynników tej relacji pozwoli na lepsze zaangażowanie rodzeństwa w proces leczenia i pomoc. W badaniu rodzin młodych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii szukano predyktorów tej jakości. Dane pochodziły z badań podłużnych 136 osób rodzeństwa. Lepsze relacje między rodzeństwem miały miejsce kiedy wzrastało ono w bardziej spójnej rodzinie i kiedy osoby zdrowe mogły doświadczać osobistych korzyści ze współzawodnictwa z chorym rodzeństwem. Rodzeństwo ujawniało złe relacje, kiedy dostrzegało chore rodzeństwo jako zmuszone do kontrolowania swoich obja-

wów, ujawniało większy lęk przed ich zachowaniem i traktowało je jako potencjalnie zagrażające.

Rola rodzeństwa polega na pomocy, jednak często zapożycza się o tym. Przeanalizowano 37 wywiadów rodzeństwa pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Wyróżniono pięć kategorii „obciążenie na skutek codziennego kontaktu”, „obciążenie związane z respektowaniem przez rodzeństwo prywatności”, „obciążenie związane z kontaktem z rodziną”, „obciążenie związane z kontaktem z instytucjami”, „obciążenie związane z kontaktami społecznymi”. Trzy rodzaje obciążenia były najczęściej wymieniane przez rodzeństwo (100%): „kontrolowanie objawów choroby”, „emocjonalne obciążenie związane z chorobą rodzeństwa”, „niepewność w ocenie, z jakim stresem pacjent może sobie poradzić”. Można więc stwierdzić, że rodzeństwo jest obciążone w wielu aspektach, na co należy zwrócić większą uwagę [33].

Dorośli pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii mieli wyższy poziom satysfakcji życiowej, gdy ich rodzeństwo podawało ścisłe i bardziej wspierające relacje z rodzeństwem. Badania dostarczają dowodów na wpływ relacji między rodzeństwem na jakość życia pacjentów [34].

W innym z badań oceniono funkcjonowanie społeczne pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i ich krewnych w oparciu o szwedzką wersję testu wideo „Ocena rozwiązywania problemów interpersonalnych”. W obrazach wideo symulujących sytuacje z „realnego życia” zbadano zdolność otrzymywania, przetwarzania i wysyłania informacji społecznych u 25 osób z rozpoznaniem schizofrenii, 20 rodzeństwa i 25-osobowej niepsychotycznej grupy kontrolnej. Wykorzystany test wykazał dobrą porównywalność i wiarygodność. Pacjenci słabo rozwiązywali przedstawione problemy. Rodzeństwo generalnie nie różniło się od grupy kontrolnej, ale ujawniało pewne deficyty w języku niewerbalnym.

W innym studium zbadano strategię osiągania poczucia szczęścia i ważność pomocy psychologicznej w schizofrenii z punktu widzenia rodzeństwa. Wykorzystano dane od 746 respondentów badanych w związku z wystąpieniem schizofrenii u rodzeństwa. Respondenci ujawniali pomoc dla chorego rodzeństwa polegającą na kontroli objawów, pomocy w problemach mieszkaniowych i długoterminowym planowaniu w większym stopniu niż prosta, codzienna pomoc. Ważne okazało się edukowanie na temat schizofrenii, wsparcie rodziny. Edukacja i pomoc dla rodzeństwa może mieć w przyszłości pierwszoplanowe znaczenie [35].

Istotnym problemem są także oczekiwania rodzeństwa dotyczące pomocy dla rodzeństwa chorującego na schizofrenię. Dane zaczerpnięto z badania grupy 137 rodzeństwa. Oczekiwania rodzeństwa były związane z wcześniejszymi doświadczeniami społecznymi, jakością relacji z rodzeństwem, odległością geograficzną i wiarą w możliwość kontroli objawów choroby [36].

Rodzice mający chore dzieci częściej ujawniają ambiwalencję, mniejszą satysfakcję, ale odczuwają z nimi porównywalnie silny związek, jak ze zdrowym rodzeństwem. Stąd płynnie informacja, że w trakcie psychoterapii i psychoedukacji należy pamiętać i zajmować się problemem ambiwalencji [37].

W klasycznych już badaniach z 1950 roku kilku autorów szukało związku między jakością życia, do którego pacjenci wrócili po hospitalizacji i ryzykiem nawrotu. Wyższe ryzy-

ko stwierdzono u pacjentów którzy wrócili do domu małżeńskiego lub rodziców niż u tych, którzy wrócili do innych warunków życia. To pokazało mechanizm stresu związanego z rodziną nazwany ujawnianiem emocji (EE). Wysoki i niski wskaźnik EE wiązał się z jakością oraz siłą takich nastawień i emocji jak krytycyzm, wrogość, nadmierne włączanie członków rodziny w stronę osób z rozpoznaniem schizofrenii. Takie nastawienia wśród członków rodziny były związane z objawami choroby u pacjentów dwa lata po hospitalizacji, kiedy członkowie rodziny i pacjent żyli w jednym domu i mieli 35 godzin kontaktu tygodniowo lub więcej. Nastawienia te wywierały wpływ na nasilenie i zmniejszenie objawów i w niektórych przypadkach prowadziły do hospitalizacji. Wyższe ryzyko nawrotu (92%) było u pacjentów, którzy spędzali powyżej 35 godzin tygodniowo z krewnymi i nie przyjmowali leków przeciwpsychotycznych. Najbardziej typowymi zachowaniami emocjonalnymi były: krytykowanie, wrogość i uwikłanie emocjonalne. Krytycyzm i nadmierne uwikłanie często są stresujące. Krytycyzm implikuje nietolerancję i niezgodę, nadmierne uwikłanie zaś sugeruje zakłócenia i nadmierną kontrolę, zawiera wysoki poziom lęku. Znalaziono też pozytywne aspekty takich zachowań jak demonstracja mocnych uczuć.

Porównywano poziom EE u krewnych z zachowaniem i społecznym funkcjonowaniem pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Przeprowadzono analizę 33 badań z przeszłości. Rezultaty ujawniły, że 42% krewnych miało wysoki EE, a 57% niski EE. Wysoki EE był związany z mieszkaniem w tym samym domu z pacjentem, posiadaniem mniej niż 12 lat edukacji, bezrobociem, nie posiadaniem małżonka. Najczęściej ujawniano krytycyzm, wrogość, nadmierne uwikłanie. Wśród pacjentów charakterystyczne było płęć męska, młodość, stan wolny, brak pracy, dwa lub więcej nawrotów schizofrenii. Krewni z wysokim EE wzmiankowali większe zaniedbania osobiste, gwałtowne zachowania i izolację. Krewni z niskim EE ujawniali więcej lęku, zapominania, traktowali obce problemy pacjenta jako, wskazywali na lepsze funkcjonowanie pacjenta w pracy, ujawnianie emocji, lepszą komunikację, rzadziej wskazywali na przetrwanie objawów choroby u pacjenta [38].

Zbadano społeczne i szkolne funkcjonowanie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z rozpoznaniem schizofrenii, porównując ich zdrowe rodzeństwo i grupę kontrolną za pomocą „Skali przystosowania przedchorobowego”. Wyniki badań sugerują, że zarówno pacjenci, jak i ich rodzeństwo ujawniali złe przystosowanie w dzieciństwie i młodości [32].

Osoby z rozpoznaniem schizofrenii, jak wynika z badań, miały gorsze przystosowanie przedchorobowe i szkolne, szczególnie spadek w porównaniu do grupy kontrolnej można dostrzec między dzieciństwem i młodością. Zdrowe rodzeństwo z rodzin dotkniętych chorobą, też wykazywało gorsze funkcjonowanie szkolne, ze spadkiem między dzieciństwem a młodością [39].

Choroba psychiczna w rodzinie wydaje się najsilniejszym pojedynczym czynnikiem ryzyka w schizofrenii. W badaniu duńskim z 2009 roku przeanalizowano dane dotyczące 1,74 miliona osób urodzonych między rokiem 1955 a 1991. Schizofrenia była silnie związana z ryzykiem tej choroby i innych zaburzeń psychotycznych w rodzinie [40].

Osoby z rozpoznaniem schizofrenii częściej używają substancji psychoaktywnych, niż populacja ogólna. Podatność genetyczna na schizofrenię również zwiększa ryzyko używania substancji psychoaktywnych. Oceniając tę hipotezę zbadano pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, ich rodzeństwo, grupę kontrolną i jej rodzeństwo. Wzięto pod uwagę wiek, rodzaj, czas rozpoznania, zaburzeń nastroju i lękowe. Osoby z rozpoznaniem schizofrenii miały wyższe ryzyko używania alkoholu, kanabinoli i nikotyny. W przyszłości badania muszą znaleźć podłoże neurobiologiczne i mechanizmy psychosocjalne takich zachowań [41].

Powyżej zaprezentowane wyniki badań jednoznacznie wskazują na wzrost zainteresowania badaczy tematyką funkcjonowania zdrowego rodzeństwa osób chorujących na schizofrenię. Obciążenie psychiczne jakie przeżywa rodzeństwo osób chorujących na schizofrenię, przyczyny różnic w relacjach między rodzeństwem oraz sposoby konfrontowania się z chorobą brata, czy siostry są tematem prac badawczych. Wpływ choroby na zdrowe rodzeństwo, jego gorsze funkcjonowanie oraz obciążenie emocjonalne związane ze sprawowaniem opieki nad osobą chorą, są problemami istotnymi również w kontekście leczenia samego chorego. Zwłaszcza obecność negatywnych emocji i nastawień rzutuje na przebieg leczenia i funkcjonowanie chorego. Potrzeba udziału rodzeństwa w procesie leczenia, uzyskiwanie wsparcia oraz otrzymywanie odpowiednich informacji wydaje się oczywiste w świetle powyższych prac.

## PODSUMOWANIE

Powyżej omówione badania wydają się ukazywać, w jak różny sposób czynniki genetyczne i niegenetyczne mogą wpływać na rozwój schizofrenii. Jedne i drugie występują również u rodzeństwa osób chorych. Niezwykle istotnym zatem staje się pytanie, które z nich są szczególnie istotne, które z nich zdecydowały o wystąpieniu choroby u bliskiej osoby. Analiza badań dotyczących zmian strukturalnych i czynnościowych w mózgu oraz funkcjonowania społecznego krewnych osób chorujących na schizofrenię dostarcza jednego pewnego wniosku – opisywane u tej grupy osób dysfunkcje najczęściej mają pośrednie nasilenie pomiędzy osobami chorującymi na schizofrenię a populacją ludzi zdrowych. Można więc i tutaj przekonać się o istnieniu swego rodzaju kontinuum między zdrowiem a chorobą. Przyszłość powinna przynieść bliższe sprecyzowanie zmian opisywanych powyżej, a celem jeszcze bardziej odległym może być sformułowanie katalogu nieprawidłowości stwierdzanych u zdrowego rodzeństwa związanych z ryzykiem wystąpienia psychozy. Wzrost zainteresowania tą tematyką w ostatnich latach może dawać taką nadzieję. Ponadto, za niezwykle ważny należy uznać problem oferty terapeutycznej kierowanej do zdrowego rodzeństwa, nadal bardzo skromnej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Osuchowska A, Charzyńska K. Zdrowe rodzeństwo osób chorych na schizofrenię. Gdańsk: Wydawnictwo Harmonia; 2007. s.87-100.
2. Špila B, Łoś R, Majdan-Chmielowiec M, Kopeć K, Stawowy J, Makara M. Obciążenia środowiskowe w schizofrenii-analiza porównawcza par rodzeństwa. *BNS*. 2007; VIII: 172-185.
3. Qiu A, Wang L, Younes L, Harms MP, Ratnanather JT, Miller MI, Csernansky JG. Neuroanatomical asymmetry patterns in individuals with schizophrenia and their non-psychotic siblings. *NeuroImage*. 2009; 47(4): 1221-1229.
4. Calabrese DR, Wang L, Harms MP, Ratnanather JT, Barch DM, Cloninger CR, Thompson PA, Miller MI, Csernansky JG. Cingulate gyrus neuroanatomy in schizophrenia subjects and their non-psychotic siblings. *Schizophrenia Research*. 2008; 104(1-3): 61-70.
5. Hao Y, Yan Q, Liu H, Xu L, Xue Z, Song X, Kaneko Y, Jiang T, Liu Z, Shan B. Schizophrenia patients and their healthy siblings share disruption of white matter integrity in the left prefrontal cortex and the hippocampus but not the anterior cingulate cortex. *Schizophr Res*. 2009; 114(1-3): 128-35.
6. Mamah D, Harms MP, Wang L, Barch D, Thompson P, Kim J, Miller MI, Csernansky JG. Basal Ganglia Shape Abnormalities in the Unaffected Siblings of Schizophrenia Patients. *Biological Psychiatry*. 2008; 64(2): 111-120.
7. Chen LS, Rice TK, Thompson P, Barch DM, Csernansky JG. Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in siblings pairs with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2009; 111(1-3): 159-166.
8. Friedrich RM, Lively S, Rubenstein LM. Siblings copies strategies and mental health services: A national study of siblings of person with schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2008; 59(3): 261-267.
9. Sepede G, Ferretti A, Perrucci MG, Gambi F, Di Donato F, Nuccetelli F, Del Gratta C, Tartaro A, Salerno RM, Ferro FM, Romani GL. Altered brain response without behavioral attention deficit in healthy siblings of schizophrenic patients. An event-related fMRI study. *Neuroimage*. 2010; 49(1): 1080-90.
10. Hintze B, Kuhn-Dymecka A, Bembenek A, Wrońska A, Wciórka J. Attention impairment in patient suffering from schizophrenia and their relatives of first-degree. *Arch Psychiatr Psychother*. 2006; 8(2): 13-23.
11. Klemm S, Schmidt B, Knappe S, Blanz B. Impaired working speed and executive function as frontal lobe dysfunction in young first-degree relatives of schizophrenic patients. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15(7): 400-408.
12. Wang Q, Chan R, Sun J, Yao J, Deng W, Sun X, Liu X, Sham PC, Ma X, Meng H, Murray RM, Collier DA, Li T. Reaction time of the Continuous Performance Test as an endophenotypic marker for schizophrenia: A study of first-episode neuroleptic-naive schizophrenia, their non-psychotic first-degree relatives and healthy population controls. *Schizophrenia Research*. 2007; 89(1-3): 293-298.
13. Miclutia I, Popescu C. Working memory in first-episode schizophrenic patients and their healthy siblings. *Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies*. 2008; 8(1): 17-30.
14. Barrantes-Vidal N, Aguilera M, Campanera S, Fatjo-Vilas M, Guitart M, Miret S, Valero S, Fananas L. Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*. 2007; 95(1-3): 70-75.
15. Bonner-Jackson A, Csernansky JG, Barch DM. Levels-of-processing effects in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2007; 61(10): 1141-1147.
16. Ma X, Wang Q, Sham PC, Liu X, Rabe-Hesketh S, Sun X, Hu J, Meng H, Chen EY, Deng W, Chan RC, Murray RM, Collier DA, Li T. Neurocognitive deficits in first-episode schizophrenic patients and their first-degree relatives. *American Journal of Medical Genetics*. 2007; 144(4): 407-414.

17. Gulec H. Temperament and character dimensions of the patient with schizophrenia relatives of schizophrenic patients and healthy controls. *Noropsikiyatri Arsivi*. 2009; 46(1): 8-12.
18. Smith M, Cloninger CR, Harms MP, Csernansky JG. Temperament and character as schizophrenia-related endophenotypes in non-psychotic siblings. *Schizophrenia Research*. 2008; 104(1-3): 198-205.
19. Woodward ND, Tibbo P, Purdon SE. An fMRI investigation of preceudal learning in unaffected siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2007; 94(1-3): 306-316.
20. Baas D, Vant Wout M, Aleman A, Kahn RS. Social judgement in clinically stable patients with schizophrenia and relatives. *Psychological Medicine*. 2008; 38(5): 747-754.
21. Bediou B, Asri F, Brunelin J, Krolak-Salmon P, D'Amato T, Saoud M, Tazi I. Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2007; 191: 126-130.
22. Vant Wout M, Aleman A, Bermond B, Kahn RS. No words for feelings: alexithymia in schizophrenia patients and first-degree relatives. *Comprehensive Psychiatry*. 2007; 48(1): 27-33.
23. de Wilde O, Bour L, Dingemans P, Koelman J, Boeree T, Linszen D. P300 deficit are present in young first-episode patients with schizophrenia and not in their healthy young siblings. *Clinical Neurophysiology*. 2008; 119(12): 2721-2726.
24. Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Kojima T. Impairment of exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings. *Psychiatry and neurosciences*. 2008; 62(5): 487-493.
25. Brunelin J, D'Amato T, van Os J, Cochet A, Suaud-Chagny MF, Saoud M. Effects of acute metabolic stress on the dopaminergic and pituitary-adrenal axis activity in patients with schizophrenia, their unaffected siblings and controls. *Schizophrenia Research*. 2008; 100(1): 206-211.
26. Mechri A, Slama H, Bourdel M, Chebel S, Mandhouj O, Krebs M-O, Gaha L. Neurologic soft signs in schizophrenic patients and their nonaffected siblings. *Encephale*. 2008; 34(5): 483-489.
27. Fernandez-Egea E, Bernardo M, Parellada E, Justicia A, Garcia-Rizo C, Esmatjes E, Conget I, Kirkpatrick B. Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008; 103(1-3): 110-113.
28. Catts VS, Catts SV, O'Toole B, Frost AD. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives-A meta analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2008; 117(5): 323-336.
29. Chang S-S, Liu C-M, Lin S-H, Hwu H-G, Hwang TJ, Liu SK, Hsieh MH, Guo SC, Chen WJ. Impaired flush response to niacin skin patch among schizophrenia patients and their nonpsychotic relatives: The effect of genetic loading. *Schizophrenia Bulletin*. 2009; 35(1): 213-221.
30. Li X, Sundquist J, Hemminki K, Sundquist K. Familial risk of psychotic disorders and schizophrenia among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Psychiatry Research*. 2009; 166(1): 1-6.
31. Schrank B, Sibitz I, Schaffer M, Amering M. Unjustly neglected: Siblings of people with a schizophrenic psychosis. *Neuropsychiatrie*. 2007; 21(3): 216-225.
32. Baas D, Vant Wout M, Aleman A, Kahn RS. Social judgement in clinically stable patients with schizophrenia and healthy relatives: Behavioural evidence of social brain dysfunction. *Psychological Medicine*. 2008; 38(5): 747-754.
33. Schmid R, Schielen T, Spiessl H, Cording C. Burden of siblings of inpatients with schizophrenia. *Psychiatr Prax*. 2006; 33(4): 177-183.
34. Smith MJ, Greenberg JS. The effect of the quality of sibling relationships on the life satisfaction of adults with schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2007; 58(9): 1222-1224.
35. Groom MJ, Jackson GM, Calton TG, Andrews HK, Bates AT, Liddle PF, Hollis C. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: A comparison with ADHD. *Schizophrenia Research*. 2008; 99(1-3): 85-95.
36. Smith MJ, Greenberg JS, Mailick Seltzer M. Siblings of adults with schizophrenia: Expectations about future caregiving roles. *American Journal of Orthopsychiatry*. 2007; 77(1): 29-37.
37. Burkhardt A, Rudolf S, Brand C, Rockstroh B, Studer K, Lettke Lusher K. Ambivalences in the relationship of parents towards their schizophrenic or substance dependent adult child: A comparison to their relationships with healthy siblings and to ordinary parent-child-relationships. *Psychiatrische Praxis*. 2007; 34(5): 230-238.
38. Ma Luisa Rascon G, Ma De Lourdes Gutierrez, La Marcelo Valencia C, Esther Murrow T. Relationship between expressed emotion of the relative in charge and symptomatic behavior and social functioning of patients with schizophrenia. *Salud Mental*. 2008; 31(3): 205-212.
39. Walshe M, Taylor M, Schulze K, Bramom E, Frangou S, Stahl D, Kravariti E, Daly E, Fearon P, Murray RM, McDonald C. Familial liability to schizophrenia and premorbid adjustment. *British Journal of Psychiatry*. 2007; 191(3): 260-261.
40. Mortensen PB, Pedersen MG, Pedersen CB. Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark; which mental disorder are relevant? *Psychological Medicine*. 2009; 1-10.
41. Smith MJ, Barch DM, Wolf TJ, Mamah D, Csernansky JG. Elevated rates of substance use disorders in non-psychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008; 106(2-3): 294-299.

Wpłynęło: 28.12.2009. Zrecenzowano: 25.01.2010. Przyjęto: 19.03.2010.

Adres: Doc. Marta Makara-Studzińska, Katedra i Klinika Psychiatrii UM, ul. Głuska 1, 20-439 Lublin, tel. 81-744 09 67.